

En conjunto, los resultados sugieren un importante papel para CD1a como molécula presentadora de antígenos a las células T en respuesta a urushiol y en la psoriasis y, por tanto, una terapia dirigida a bloquear la interacción entre CD1a con sus receptores en las células T podría ser un tratamiento específico para estas condiciones de la piel.

*Patrycja Michalska
Instituto Teófilo Hernando
Universidad Autónoma de Madrid*

En este artículo se destaca la importancia de la glicoproteína CD1a como mediadora de la respuesta inflamatoria en trastornos de la piel como la psoriasis, y se propone el uso de anticuerpos anti-CD1a para el tratamiento de estas patologías.

Microburbujas lipídicas como vehículos para la liberación de fármacos dirigida inducida por ultrasonido focalizado

“Desarrollo de un nuevo tipo de microburbujas lipídicas que además de servir como vehículos para la liberación dirigida de fármacos, son capaces de abrir la BHE, convirtiéndose en un método no invasivo, más seguro y eficaz.”

La barrera hematoencefálica (BHE) regula y restringe el acceso al parénquima nervioso de múltiples sustancias y moléculas que circulan en la sangre, para mantener así la homeostasis química del sistema nervioso central (SNC). Sin embargo, esto es un problema cuando la liberación de sustancias exógenas en el SNC utilizadas como fármacos es bloqueada, impidiendo el efecto terapéutico deseado.

Para tratar de resolver esta limitación, se han empleado numerosas estrategias como inyecciones intracraneales, alteración de la barrera mediante manitol, terapia génica y mecanismos de transporte endógenos. Sin embargo, en los últimos años se está desarrollando una nueva técnica: la apertura de la BHE inducida por ultrasonido focalizado (FUS, por sus siglas en inglés), que actualmente es la única técnica que de forma no invasiva, transitoria y localizada, consigue la liberación de fármacos al cerebro. Esta técnica genera un incremento local de la permeabilidad de la BHE, permitiendo el transporte de moléculas

las grandes y pequeñas a una región específica del cerebro.

Recientemente, Carlos Sierra y colaboradores de la Universidad de Columbia, han publicado el desarrollo de un nuevo tipo de microburbujas lipídicas que además de servir como vehículos para la liberación dirigida de fármacos, son capaces de abrir la BHE.

Estas microburbujas, sintetizadas por ellos mismos, están compuestas por una capa externa de fosfolípidos; que engloba en su interior gas perfluorobutano y, como modelo de fármaco, acoplaron de forma covalente una molécula aniónica fluorescente y biológicamente inactiva, C-12, que pudieron seguir mediante técnicas de imagen. Estas microburbujas son inyectadas en ratones de forma intravenosa, tardando aproximadamente 15 segundos en llegar a una región específica del cerebro, en concreto el Caudado-Putamen izquierdo, manteniéndose el derecho como control. Después de este tiempo, cuando aplican FUS, las microburbujas presentan dos

tipos de cavitación dependiendo de la presión acústica: la cavitación es estable (SC, por sus siglas en inglés), a bajas presiones (450kPa), no se destruye la microburbuja y se produce un aumento en la permeabilidad abriendo la BHE sin causar daños vasculares. Sin embargo, la amplitud de la oscilación aumenta a altas presiones (600 y 750kPa), entrando en una cavitación inercial (IC), que origina el colapso de la burbuja, liberando así la molécula en un 33% a la presión de 600kPa, y en un 60% si la presión es de 750kPa. Aunque a presiones mayores de 600kPa se produce mayor liberación, se origina daño tisular y activación microglial, lo que provoca neuroinflamación.

A pesar de que esta metodología presenta ciertas limitaciones en cuanto a la eficiencia de la liberación y a los efectos secundarios provocados por el uso de altas presiones, si se optimizan

apropiadamente los diversos parámetros relacionados con el tamaño y el tipo de microburbujas, así como los relacionados con la FUS, sería posible lograr la liberación de C-12 a menores presiones, disminuyendo los efectos secundarios provocados por la IC.

De este modo, esta técnica se convertiría en un método mucho menos invasivo, más seguro y eficaz que los utilizados actualmente para la liberación dirigida de fármacos al cerebro, demostrando su potencial utilidad clínica en el tratamiento efectivo para las enfermedades como el de Parkinson, Huntington, estadios tempranos de Alzheimer, tumores cerebrales y en isquemia cerebral.

Sheila Abril

Instituto Teófilo Hernando

Universidad Autónoma de Madrid

Las farmacéuticas apuestan por el desarrollo de fármacos anti-tau para el Alzheimer, a pesar del primer fracaso en Fase III

Teniendo en cuenta el nulo éxito de los fármacos diseñados para modificar el curso de la enfermedad de Alzheimer (EA) en ensayos clínicos de Fase III, el reciente fracaso del candidato LMTM, desarrollado por TauRx Pharmaceuticals, no ha sido sorprendente. Este derivado del azul de metileno, dirigido a reducir la formación de agregados de la proteína tau, sólo mostró un indicio de eficacia en un pequeño subgrupo de pacientes en el ensayo clínico. No obstante, este fracaso no ha minado el entusiasmo del sector farmacéutico por emplear tau como diana terapéutica. Tau es una proteína asociada a microtúbulos que forma agregados en varias enfermedades neurodegenerativas, incluyendo la EA. Los escasos logros conseguidos por fármacos dirigidos a la formación de placas de β -amiloide, junto con el

surgimiento de técnicas de imagen para la visualización de tau in vivo, han impulsado a las grandes compañías farmacéuticas a introducir varias terapias anti-tau en ensayos clínicos de Fase I.

Una de las aproximaciones terapéuticas más avanzadas es el empleo de vacunas para inducir una respuesta inmune en los pacientes que permita el aclaramiento de tau, pudiendo llegar a proporcionar una protección a largo plazo. En este sentido, las vacunas ACI-35, desarrollada por Janssen y AC Immune, y AADvac1, de Axon Neuroscience, diseñadas para inducir una respuesta inmune ante formas de tau con modificaciones patológicas, se encuentran en las Fases I y II de ensayo clínico, respectivamente.